



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0044763
(43) 공개일자 2020년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/232 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 36/40 (2006.01) A61K 36/54 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/232 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2020-0047974(분할)
(22) 출원일자 2020년04월21일
심사청구일자 2020년04월21일
(62) 원출원 특허 10-2019-0083672
원출원일자 2019년07월11일
심사청구일자 2019년07월11일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
엄재영
서울특별시 동대문구 신이문로 9, 103동 301호(이문동, 신이문금호어울림)
박진봉
서울특별시 도봉구 덕릉로 349, 406동 201호(창동, 주공4단지아파트)
윤동현
서울특별시 동대문구 천장산로9길 38, 401호(이문동)
(74) 대리인
위병갑

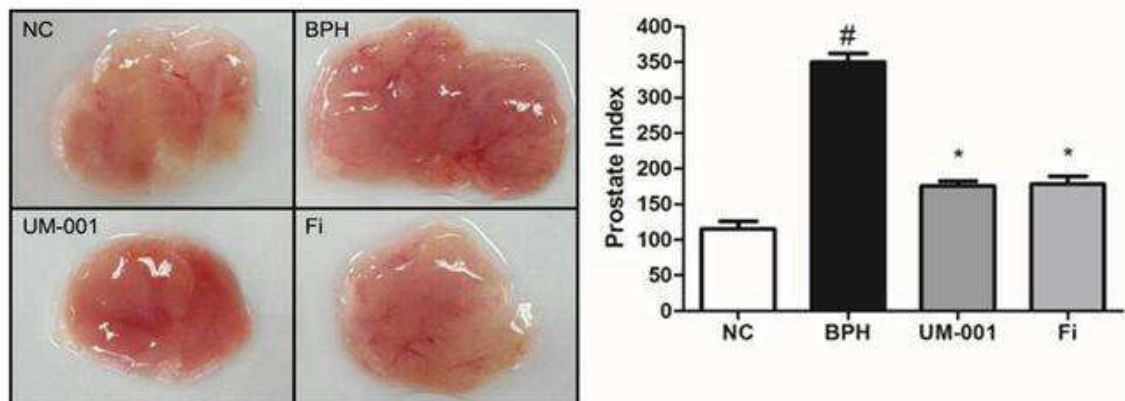
전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 **한약재의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 혼합 추출물은 5알파환원효소 및 안드로겐수용체의 발현을 억제함으로써 전립선 비대증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 36/40 (2013.01)

A61K 36/54 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

당귀(*Angelica gigas* Nakai), 산수유(*Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini) 및 육계(*Cinnamomum cassia* Presl)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서,

상기 혼합 추출물은 당귀, 산수유 및 육계를 1:1:1의 중량비로 혼합하여 추출한 것을 특징으로 하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

당귀(*Angelica gigas* Nakai), 산수유(*Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini) 및 육계(*Cinnamomum cassia* Presl)의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 개선용 건강기능식품으로서,

상기 혼합 추출물은 당귀, 산수유 및 육계를 1:1:1의 중량비로 혼합하여 추출한 것을 특징으로 하는 전립선 비대증의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 한약재 복합물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전립선비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)은 전립선이 비대해져 방광 하부의 요로를 막아 소변의 흐름이 감소된 상태로 정의되었으나, 현재는 '50세 이상의 남성에서 빈뇨(8회 이상/일), 야간뇨, 긴박뇨(강하고 갑작스런 요의), 절박뇨(소변을 참기 어려움), 지연뇨(소변의 배출이 지연됨), 단절뇨(소변의 흐름이 끊김), 배뇨시 힘을 주어야 하는 현상 등의 방광 배출 장애를 나타내는 증상을 통칭한 하부 요로증상의 호소'로서 전립선 비대증을 정의하고 있다.

[0003] 전립선비대증 발생의 가장 주요한 유발인자는 연령 증가와 남성 호르몬으로 꼽히고 있고, 전립선의 조직학적 비대는 35세부터 시작되어 60대 남성의 경우 60%, 80대 남성의 경우 90%에서 전립선의 비대가 나타나며, 이 중 50%의 환자군에서 전립선의 비대로 인한 배뇨장애를 호소한 것으로 나타나고 있다.

[0004] 전립선비대증의 약물 치료제는 크게 알파차단제와 안드로겐억제제(5알파-환원효소 억제제)로 분류된다. 알파차단제는 전립선요도의 압력과 긴장을 낮추어주는 약물로서 시중에서 판매되는 알파차단제로는 테라조신(terazosin), 독사조신(doxazosin), 탐스로신(tamsulosin), 알푸조신(alfuzosin) 등이 있다. 그러나 알파차단제는 전립선의 비대된 현상을 줄여주는 효과는 없으므로 일시적인 치료방법일 뿐이며, 어지럼증, 무기력증, 두통, 시야 장애 등의 부작용이 보고된 바 있다. 안드로겐억제제는 전립선의 비대 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 5알파-환원효소를 억제하여 전립선의 비대를 막아주는 약물이다. 5알파-환원효소 억제제로서 시중에는 피나스테리드(finasteride)와 두타스테리드(dutasteride) 등이 판매되고 있다. 그러나 이들 약물은 복용 후 효과가 나타날 때까지 시간이 오래 걸리며, 성기능 관련 부작용이 보고된 바 있다. 이와 같이 현재까지 시판되거나 개발 중인 약물들은 대부분 여러 부작용을 나타내고 있으므로, 새로운 기전의 전립선비대증 치료제를 개발할 필요가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2015-0137506호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 또 다른 목적은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0011] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 당귀, 산수유 및 육계를 0.1~10:0.1~10:0.1~10 의 중량비로 혼합한 후 추출한 것일 수 있고, 바람직하게는 1:1:1 의 중량비인 것일 수 있다.
- [0012] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물의 농도는 0.01 내지 50 mg/kg 인 것일 수 있고, 바람직하게는 1 내지 30 mg/kg 인 것일 수 있고, 더욱 바람직하게는 20 mg/kg 인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0013] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 5알파환원효소 및 안드로겐수용체의 발현량을 억제하는 것일 수 있다.
- [0014] 또한, 본 발명은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0015] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물은 당귀, 산수유 및 육계를 0.1~10:0.1~10:0.1~10 의 중량비로 혼합한 후 추출한 것일 수 있고, 바람직하게는 1:1:1 의 중량비인 것일 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 혼합 추출물의 농도는 0.01 내지 50 mg/kg 인 것일 수 있고, 바람직하게는 1 내지 30 mg/kg 인 것일 수 있고, 더욱 바람직하게는 20 mg/kg 인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명에 따른 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물은 5알파환원효소 및 안드로겐수용체의 발현을 억제함으로써 전립선 비대증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1은 각 군에서의 전립선 조직의 부피 및 체중에 대한 전립선 조직의 무게를 보정한 prostate index 결과를 나타낸 것이다(NC: normal control, 정상대조군; BPH: benign prostatic hyperplasia, 질병대조군; UM-001: 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 Fi: finasteride, 양성대조군).
- 도 2는 각 군의 전립선 조직에서의 H&E 염색 결과를 나타낸 것이다(NC: normal control, 정상대조군; BPH: benign prostatic hyperplasia, 질병대조군; UM-001: 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 Fi: finasteride, 양성대조군).
- 도 3은 각 군의 전립선 조직에서 5알파환원효소의 발현량을 웨스턴블롯으로 측정한 결과를 나타낸 것이다(NC: normal control, 정상대조군; BPH: benign prostatic hyperplasia, 질병대조군; UM-001: 당귀, 산수유 및 육계

의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 Fi: finasteride, 양성대조군).

도 4는 각 군의 전립선 조직에서 안드로겐수용체의 발현량을 웨스턴블롯으로 측정한 결과를 나타낸 것이다(NC: normal control, 정상대조군; BPH: benign prostatic hyperplasia, 질병대조군; UM-001: 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 주입한 실험군; 및 Fi: finasteride, 양성대조군).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 본 발명은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명에서, 상기 당귀, 산수유 및 육계는 0.1~10:0.1~10:0.1~10 의 중량비로 혼합될 수 있고, 바람직하게는 1:1:1의 중량비로 혼합되어 사용할 수 있다.
- [0023] 본 발명에서, 추출용매는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 알코올에는 C1 내지 C2 저급 알코올을 이용할 수 있고, 저급 알코올로는 30 % 에탄올, 50 % 에탄올, 70 % 에탄올 또는 메탄올을 이용할 수 있다. 추출방법으로는 감압고온추출, 열탕추출, 환류추출, 열수추출, 냉침 추출, 상온추출, 초음파 추출 또는 증기추출을 이용하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 추출용매를 당귀, 산수유 및 육계 분량에 1 내지 10배 첨가하여 추출하는 것일 수 있다. 추출온도는 30 내지 100℃인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 추출시간은 2 내지 48시간인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에서, 추출물에 대한 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것일 수 있고, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 약학 조성물은 투여를 위해서 유효 성분 이외에 추가로 약학적으로 허용 가능한 담체를 하나 이상 포함하여 약학 조성물로 바람직하게 제제화할 수 있다. 액상 용액 형태로 제제화될 경우, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 텍스트로즈 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 또는 이들의 혼합물을 담체로 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또는 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다.
- [0026] 이 밖에도 본 발명의 약학 조성물의 제형 및 약학적으로 허용 가능한 담체는 특별히 제한되지 않으며, 당업계의 공지된 기술에 따라 적절히 선택할 수 있다. 또한, 각종 면역관련 질환의 치료 또는 예방을 위한 유효량은 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 일일 투여량은 본 발명의 혼합 추출물의 양을 기준으로 0.0001 내지 100 mg/kg이고, 바람직하게는 0.01 내지 50 mg/kg이며, 하루 1 ~ 6 회 투여될 수 있다. 다만, 각 활성 성분의 복용량 또는 투여량이 각 활성 성분의 함량을 지나치게 높게 포함하여 부작용을 초래하지 않을 정도이어야 함은 당업자에게 자명하다.
- [0027] 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0029] 또한, 본 발명은 당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 전립선 비대증의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0030] 상기 "건강기능식품"은 식품에 물리적, 생화학적, 생물 공학적 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가 가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 체내조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미한다. 상기 건강기능식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 건강기능식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다. 상기 건강보조식품의 종류로는 이에 제한되지는 않으나, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료 형태 일 수 있다.
- [0032] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설

명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0034] 실시예 1. 실험방법

[0035] 1.1. 혼합 추출물의 제조

[0036] 당귀(*Angelica gigas* Nakai), 산수유(*Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini) 및 육계(*Cinnamomum cassia* Presl)를 포함하는 한약재 복합물은 상기 당귀, 산수유 및 육계를 1:1:1의 중량비로 혼합하여 전탕하였다. 상기 혼합 추출물은 20 mg/kg의 농도로 실험동물인 래트의 서혜부에 피하주사하여 사용하였다.

[0038] 1.2. 전립선비대증의 유발

[0039] 전립선비대증을 유발하기 위해 래트를 4군(각 군당 7마리)으로 나누어 그 중 3군은 4주간 TP(testosterone propionate, 5 mg/kg/day)를 서혜부에 주입하고, 정상대조군인 다른 한 군에는 에탄올을 동량 주입하였다. 4주간의 전립선비대증 유발 이후, 추가적인 4주간 에탄올을 주입한 정상대조군(normal control, NC), 추가적인 4주간 TP를 주입한 질병대조군(benign prostatic hyperplasia, BPH), 추가적인 4주간 TP와 함께 UM-001(20 mg/kg/day)을 주입한 실험군(당귀, 산수유 및 육계의 혼합 추출물, UM-001), 및 추가적인 4주간 TP와 함께 전립선비대증 치료제인 피나스테리드(finasteride, 1 mg/kg/day)를 주입한 양성대조군(Fi)으로 처치를 달리하여 실험을 진행하였다.

[0041] 1.3. 조직 무게 측정 및 체중 보정을 통한 prostate index 측정

[0042] 전립선비대증의 유발 및 한약재 복합물(UM-001)의 개선 효과를 확인하기 위해 총 8주간의 실험 후 래트들의 전립선 조직의 부피 및 무게를 측정하였다. 또한, 체중에 따른 조직 무게의 차이를 보정하기 위해 전립선의 무게 mg을 체중 100g에 대하여 나누어 prostate index를 계산하였다.

[0044] 1.4. H&E(hematoxilin & eosin) 염색

[0045] 색이 없는 조직을 표본으로 만든 뒤, 광학현미경으로 관찰하기 위해 염색을 하는데, 산성 또는 염기성 화합물인 염료는 조직의 이온기와 정전기적 결합(electrostatic or salt linkage)을 이루므로, 헤마톡실린(hematoxylin)과 에오신(eosin)을 이용하여 염색하였다. 헤마톡실린은 세포의 핵, 기타 산성구조(세포질에 있는 RNA가 풍부한 구조와 연골기질) 등의 산성과 만나서 청색으로 염색하고, 에오신은 염기성과 만나서 다른 세포질 성분과 아교질(collagen)을 붉은색으로 염색하였다. 염색순서는 먼저 헤마톡실린으로 염색한 다음, 알콜로 씻은 후 에오신으로 염색하고 마지막으로 자일렌으로 처리하였다.

[0047] 1.5. 웨스턴 블롯(western blotting)

[0048] 전립선 조직을 RIPA buffer (50 mM Tris-HCl (pH7.5), 0.1% SDS (sodium dodecyl sulphate), 0.1% Triton X-100, 1% Nonidet P-40, 0.5% sodium deoxycholate, 150 mM NaCl, 1 mM phenylmethylsulphonyl fluoride)로 용해시킨 후 8% SDS-polyacrylamide gel 전기 영동한 다음 NC(nitrocellulose) 멤브레인으로 이동시켰다. 5% skim milk로 블러킹한 후 여러 가지 1차 항체 및 HRP(horseradish peroxidase, Jackson Lab.)가 부착된 2차 항체로 반응시키고 ECL 용액(Amersham Bioscience, Piscataway, NJ)을 사용하여 목적 단백질을 확인하였다.

[0050] 실시예 2. 혼합 추출물에 의한 전립선 조직 비대 억제 효과

[0051] 본 발명자들은 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물에 대한 전립선 조직 비대 억제 효과가 있는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 전립선 조직의 부피에 대한 결과(도 1의 왼쪽 패널) 및 체중에 대하여 전립선 조직의 무게를 보정한 prostate index(도 1의 오른쪽 패널) 결과를 확인하면, 혼합 추출물을 처리한 실험군(UM-001)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH)에 비하여 전립선 조직의 비대가 대조군과 유사한 수준으로 확연히 억제되는 것으로 확인되었다(도 1).

[0052] 따라서, 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물은 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0054] 실시예 3. 혼합 추출물에 의한 전립선 조직의 조직학적 변화 결과

[0055] 본 발명자들은 전립선 조직의 조직학적 변화를 관찰하여 혼합 추출물에 대한 전립선비대증의 치료 효과를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 전립선 조직을 H&E 염색한 결과, 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물을 처리한 실험군(UM-001)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH)에 비하여 전립선 조직의 비대가 대조군과 유사한 수준으로 억제되는 것으로 확인되었다(도 2).

[0056] 따라서, 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물은 전립선 조직에 있어 조직학적 변화를 통해 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0058] 실시예 4. 혼합 추출물에 의한 전립선 조직에서 5 α 환원효소(5-alpha reductase)의 발현 억제 효과

[0059] 본 발명자들은 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 5 α 환원효소(5-alpha reductase)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(UM-001)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH)에서 증가된 5 α 환원효소의 발현량을 대조군과 유사한 수준으로 억제되었다(도 3).

[0060] 따라서, 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물은 5 α 환원효소를 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

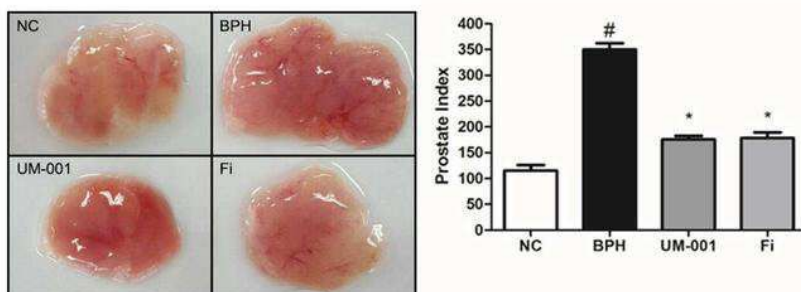
[0062] 실시예 5. 혼합 추출물에 대한 전립선 조직에서 안드로겐수용체의 발현 억제 효과

[0063] 본 발명자들은 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물이 전립선 조직의 비대의 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 안드로겐수용체(Androgen Receptor)의 발현을 억제하는지를 확인하기 위한 실험을 수행하였다. 그 결과, 혼합 추출물을 처리한 실험군(UM-001)에서는 전립선비대증이 유발된 질병대조군(BPH)에서 증가된 안드로겐수용체의 발현량은 대조군과 유사한 수준으로 억제되었다(도 4).

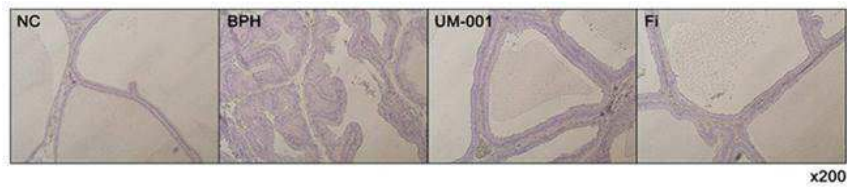
[0064] 따라서, 당귀, 산수유 및 육계로 이루어진 혼합 추출물은 안드로겐수용체를 억제함으로써 전립선비대증의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

도면

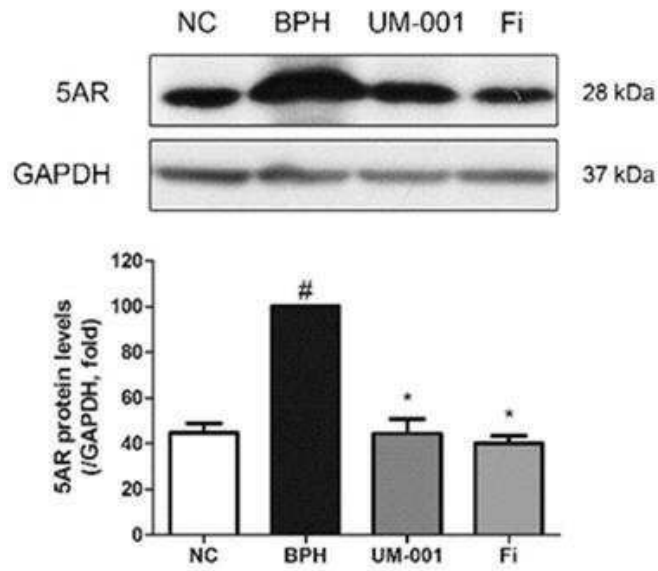
도면1



도면2



도면3



도면4

